

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/051440 A1(51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/551,  
31/221, 31/4468, A61P 11/00, 29/00, 19/02, 11/14, 1/00,  
1/08, 25/24, 25/22, 25/18, 43/00(KAMO,Izumi) [JP/JP]; 〒661-0047 兵庫県 尼崎市 西  
昆陽 2 丁目 8-1-3 O 6 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11231

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044  
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 21 日 (21.12.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-391013

2000 年 12 月 22 日 (22.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

添付公開書類:

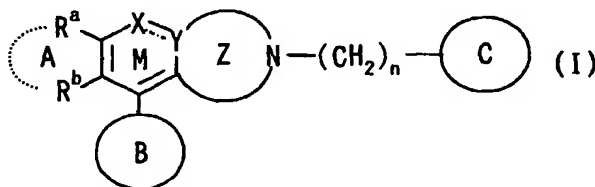
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土居 孝行  
(DOI,Takayuki) [JP/JP]; 〒594-0013 大阪府 和泉市 鶴  
山台 1 丁目 1 0 番地 2 5 号 Osaka (JP). 橋本 忠俊  
(HASHIMOTO,Tadatoshi) [JP/JP]; 〒567-0828 大阪府  
茨木市 舟木町 6 番 2 6-1 3 0 1 Osaka (JP). 加茂 泉

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMBINATION DRUGS

(54) 発明の名称: 併用剤



WO 02/051440 A1

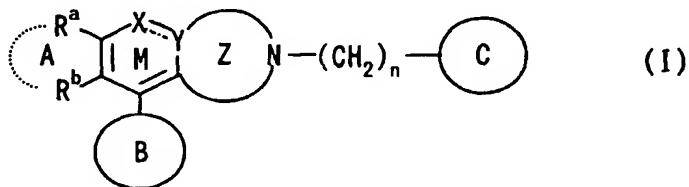
(57) Abstract: Drugs useful as preventives and remedies for urinary frequency, urinary incontinence, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, pain, cough, irritable bowel syndrome, vomiting, depression, anxiety, manic-depression or schizophrenia which comprise a combination of an NK-1 receptor antagonist and an NK-2 receptor antagonist and/or a cholinolytic. More specifically, drugs comprising a combination of a compound represented by the following formula (I) [wherein the ring M represents a heterocycle having, as the partial structure -X-Y< thereof, -N=C<, -CO-N< or -CS-N<; R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> are bonded to each other to form the ring A, or R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> may be the same or different and each represents hydrogen or a substituent in the ring M; the rings A and B are each an optionally substituted homocycle or heterocycle and at least one of them is an optionally substituted heterocycle; the ring C is an optionally substituted homocycle or heterocycle; the ring Z is an optionally substituted nitrogen-containing heterocycle; and n is an integer of 1 to 6], its salt or a prodrug thereof with an NK-2 receptor antagonist and/or a cholinolytic: (I)

[続葉有]



## (57) 要約:

頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤として有用な、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび／または抗コリン剤とを組み合わせる医療を提供する。さらに詳細には、式(I)の化合物〔式中、M環は、部分構造  $\text{—X—Y—}$  として  $\text{—N=C—}$ 、 $\text{—CO—N—}$  または  $\text{—CS—N—}$  を有する複素環； $R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストおよび／または抗コリン剤とを組み合わせる医療を提供する。



## 明細書

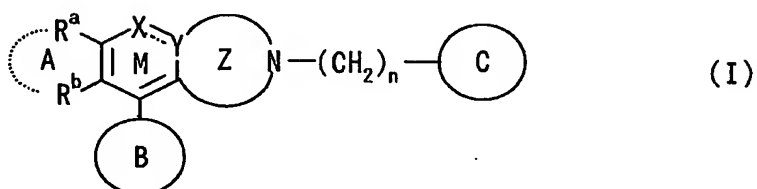
併用剤

## 技術分野

本発明は、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび  
5 /または抗コリン剤とを組み合わせる医療に関する。

## 背景技術

特開平9-263585号公報には、式



〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y<$  として  $-N=C<$ 、 $-CO-N<$  または  $-CS-N<$  を有する複素環；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

15 C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

nは1ないし6の整数を示す。]で表される化合物(I)もしくはその塩が、タキキニン受容体拮抗作用、サブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキニンA受容体拮抗作用を有することが記載されている。

20 発明の開示

本発明は、頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して広く適用できる医薬を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、NK-1受容体アンタゴニ

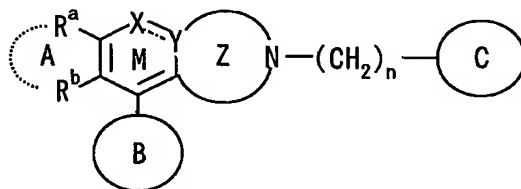
スト、特に、特開平 9-263585 号公報に記載された上記の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグと、NK-2 受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせ使用することにより、

- (1) 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮できること、および

(2) 抗コリン剤またはNK-2 受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

- 10 すなわち、本発明は、

〔1〕式



〔式中、M環は、部分構造  $\text{—X—Y—}$  として  $\text{—N=C—}$ ,  $\text{—CO—N—}$  または  $\text{—CS—N—}$  を有する複素環；

- 15  $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

- 20 Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

nは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2 受容体アンタゴニストとを組み合わせるなる医薬、

〔2〕化合物(I)が① (9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,12-ジオキ



- ソー5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、②  
 (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9,  
 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-  
 ジオキソー [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、③ (9R)  
 5 -7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10;  
 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソー5-フェニル-13H-  
 [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、④ (9R)-7-[3,  
 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサ  
 ヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソー13H-  
 10 [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン、⑤ (9R)-7-(3,  
 5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10,  
 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソー13H-[1, 4] ジアゾ  
 シノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンまたは⑥ (9R)-7-(3, 5-ジメ  
 トキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-  
 15 (4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソー13H-[1, 4] ジアゾシノ [2,  
 1-g] [1, 7] ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、  
 〔3〕化合物(I)が (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]  
 -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェ  
 ニル)-6, 13-ジオキソー13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1,  
 20 7] ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、  
 〔4〕NK-2受容体アンタゴニストがピペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドー  
 ル誘導体、キノリン誘導体、ピロロピリミジン誘導体またはプソイドペプチド誘導体  
 である上記〔1〕記載の医薬、  
 〔5〕GR94800、GR159897、MEN10627、MEN11420 (n  
 25 epadutant)、SR144190、SR48968 (saredutant)、GR149861、  
 YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105  
 212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62

373、R-113281、RPR-106145、SB-414240、ZM-2  
53270、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-229  
1)、MEN10376、S16474、GR100679、DNK333、GR94  
800、UK-224671、MEN10376またはその塩である上記〔1〕記載

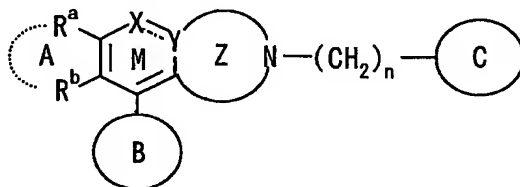
5 の医薬、

〔6〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記〔1〕記載の医薬、

10 〔7〕NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤とを組み合わせる医薬、

〔8〕NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせる頻尿、尿失禁予防・治療剤、

〔9〕哺乳動物に対して、式



15 〔式中、M環は、部分構造  $\text{—X—Y<}$  として  $\text{—N=C<}$ 、 $\text{—CO—N<}$  または  $\text{—CS—N<}$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

20 A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

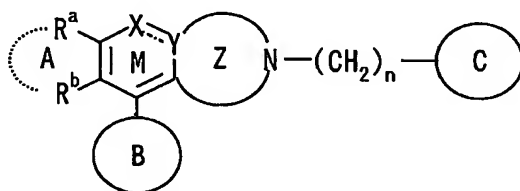
C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

nは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とNK-2受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせる投与

することを特徴とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法、

- 〔10〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、  
5 疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・  
治療剤を製造するための式



〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y <$  として  $-N=C <$ 、 $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

- 10  $R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

- 15 Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

nは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロ  
ドラッグとNK-2受容体アンタゴニストの使用、

- 〔11〕(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,  
8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,  
20 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリ  
ジンと抗コリン剤とを組み合わせる医療、

〔12〕抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジ  
ン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩である上記〔7〕または〔11〕記  
載の医療、

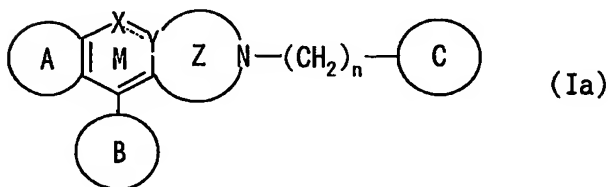
〔13〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記〔11〕記載の医薬、

- 〔14〕哺乳動物に対して、(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンの有効量と抗コリン剤の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法、

- 〔15〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンと抗コリン剤の使用、

- 〔16〕上記〔1〕記載の医薬、および当該医薬を頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ、を提供する。

また、 $R^a$ および $R^b$ が共に結合してA環を形成した式



〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕

で表される化合物(Ia)も化合物(I)に包含されるものであり、化合物(Ia)およびその塩ならびにそれらのプロドラッグも本発明の併用薬に使用される。

本明細書中以下、化合物(I)およびその塩ならびにこれらのプロドラッグを総称して化合物(T)とも言う。

5

#### 発明の詳細な説明

本発明で用いられるNK-1受容体アンタゴニストとしては、特に限定されないが、化合物(T)に加え、CP-122721、GR-205171、HSP-117などのピペリジン誘導体、L-760375、L-758298、MK-869(L-754030)などのモルホリン誘導体、NKP-608-C(CGP-60829)、  
10 SR-140333などのピペリジンアミド誘導体、R-673、OT-7100、FK-355、R-116301などのアミド誘導体、RPR-100893などのベルヒドロイソインドール誘導体、CI-1021(PD-154075)などのブソイドペプチド誘導体、その他、LY-303870、SDZ-NKT-343、BIMT-17、GW-597599、L-759274、DA-5018またはそれ  
15 らの塩などが挙げられる。その中でも特に化合物(T)が好ましい。

以下に本明細書中に記載する化学式で用いる記号について説明する。

「M環、XおよびY」について

前記式(I)中、M環は、部分構造「 $-X \text{---} Y <$ 」として $-N=C <$ 、 $-CO-N <$ または $-CS-N <$ を有する複素環である。好ましいM環は部分構造  
20 「 $-X \text{---} Y <$ 」として $-CO-N <$ または $-N=C <$ を有する。

「R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>」について

前記式(I)中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基を示す。

M環における置換基R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有し  
25 ていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまた

はジールキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基）、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などが挙げられる。

前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。  
好ましいハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子が含まれる。

「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの $C_{1-4}$  アルコキシ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基（メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどの $C_{1-4}$  アルキルチオ基など）、アミノ基、 $C_{1-7}$  アシルアミノ基（ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）、N-アルキルアミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノーまたはジール $C_{1-4}$  アルキルアミノ基など）、置換基を有していてもよい、1または2個の同素環が置換したN-置換アミノ基（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ基などのモノーまたはジール $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基；フェニルアミノ基などの $C_{6-10}$  アリールアミノ基など）、置換基を有していてもよい複素環基〔例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、4-メチルピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニルなどの5または6員の非芳香族環状アミノ基；ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの5または6員の芳香族環状アミノ基など）、チオフェニル、フラニル、チアゾール、イソチアゾール

- ル、オキサゾールおよびイソキサゾール基などの芳香族複素環基、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル基などの非芳香族複素環基など]、アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基などの $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。

- 好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、1～4個程度のハロゲン原子が置換していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基[特にハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-（トリフルオロメチル）エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの $C_{1-4}$  アルキル基および1～5個（特に1～3個）程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-4}$  アルキル基など)],

$C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなど

のC<sub>1-4</sub> アルコキシ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、

C<sub>1-6</sub> アルキルチオ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ブチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル基などのC<sub>1-4</sub> アルキルチオ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、

- 5     アミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、2-アミノブチル、3-アミノブチル、4-アミノブチル基などのアミノ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、

- C<sub>1-7</sub> アシルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、ホルミルアミノエチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノエチル、ブチリルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチル基などのC<sub>1-7</sub> アシルアミノ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、
- 10

- モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)ブチル、4-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N-ジエチルアミノ)エチル基などのモノ-またはジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、
- 15

- C<sub>3-10</sub> シクロアルキルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、シクロプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、シクロヘキシルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロブチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル基、フェニルアミノメチル基などのC<sub>3-10</sub> シクロアルキルアミノ-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、
- 20

- 窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでもよい5または6員の環状アミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル基 (例えば、ピペリジノメチル、4-メチルピペリジノメチル、モルホリノメチル、チオモルホリノメチル、ピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、ピペリジノエチル、モルホリノエチル、ピペラジニルエチルなどの非芳香族環状アミノ-C<sub>1-4</sub> アルキル基; ピリジルメチル、ピ
- 25



リミジニルメチル、イミダゾリルメチル、ピリジリエチルなどの5または6員の芳香族環状アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基など)、

C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルスルホニルアミノメチル、エチルスルホニルアミノメチル、メチルスルホニルアミノエチル、  
5 エチルスルホニルアミノエチル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基)、

C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルカルボニルオキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、ブチルカルボニルオキシメチル、  
10 メチルカルボニルオキシエチル、エチルカルボニルオキシエチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)などが含まれる。

「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基または1~5個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロ  
15 メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>  
20 アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1~5個程度のハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチ  
25

オ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-4}$  アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

さらに、「シクロアルキル基」には、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル基など）などが含まれ、「アリール基」には、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）、  
10 「アシルアミノ基」には、例えば、 $C_{1-7}$  アシルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）などが含まれる。「アシルオキシ基」には、例えば、 $C_{1-3}$  アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）などが含まれる。「モノーまたはジールキルアミノ基」としては、例えば、モノーまたはジールキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、「環状アミノ基」には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基など）などが含まれる。「アルキルカルボニルアミノ基」には、例えば、  
20  $C_{1-4}$  アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、「アルキルスルホニルアミノ基」には、例えば、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、「アルコキシカルボニル基」には、例えば、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、「アルキルカルボニル基」には、例えば、  
25  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、「モノーまたはジールキルカルバモイル基」には、例

例えば、モノーまたはジ- $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など）、「アルキルスルホニル基」には、例えば、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが含まれる。

5 「A環およびB環」について

前記式 (I) 中、A環およびB環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素または複素環であり、その少なくとも一方は置換基を有していてもよい複素環である。

前記「同素または複素環」には、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし  
10 3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5または6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、  
15 ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など）などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ピロール、チアゾール環なども含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2  
20 個含む6員の含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環（例えば、チオフェン環など）などが好ましい。

前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。

25 例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェ

- ン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソキサゾール環などが挙げられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など）などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、ピペリジン、ピペラジン環など）などが好ましく、特にピペラジン環などが繁用される。

- 前記「環状炭化水素（同素環）」には、例えば、3ないし10員（例えば、5ないし9員）の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）などが含まれ、シクロアルケンとしては、 $C_{5-6}$ シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）などが好ましい。B環に関しては、上記のものに加えてさらに、 $C_{3-10}$ シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）なども含まれ、シクロアルカンとしては $C_{5-6}$ シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。A環に関しては、例えば、ベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

- A環およびB環のうち少なくとも一方は、置換基を有していてもよい複素環で構成され、A環およびB環の双方を、置換基を有していてもよい複素環で構成してもよい。A環およびB環のうち一方は、①置換基を有していてもよい芳香環で構成され、他方

は、②置換基を有していてもよい複素環（特に芳香族複素環）で構成されるのが好ましい。

上記①における「芳香環」には、例えば、(i) 前記「芳香族複素環」、すなわち、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 種または 2 種の  
5 ヘテロ原子を、好ましくは 1 個ないし 3 個含む、置換基を有していてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など）および (ii) 置換基を有していてもよいベンゼン環が含まれる。

10 前記①における「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述する A 環および B 環におけるものと同様の置換基が挙げられ、前記②における「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」には、例えば、前記「5 または 6 員の芳香族複素環」と同様の芳香族複素環が挙げられる。また、前記②における「置換基を有していてもよい芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、  
15 後述する A 環および B 環におけるものと同様の置換基が挙げられる。上記「5 または 6 員の芳香族複素環」としては、前記「芳香族複素環」の項で述べたのと同様の複素環などが好ましい。

さらに好ましくは、A 環および B 環のうち一方は、置換基を有していてもよい芳香族複素環（例えば、5 または 6 員の芳香族複素環）であり、他方は置換基を有していてもよいベンゼン環である。  
20

A 環、B 環で示される「同素または複素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アリール基、  
25 アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまたはジアルキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基）、アルキルカルボ

ニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ  
ル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジールキルカルバモ  
イル基、アルキルスルホニル基、オキシ基などが挙げられる。

- 5 A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、  
臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩  
素、臭素原子（特にフッ素、塩素原子など）が挙げられる。

- A環およびB環が有していてもよい「置換基を有していてもよいアルキル基」とし  
ては、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまた  
はジールキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルア  
10 ミノ、ジエチルアミノ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ基（例えば、ア  
セトキシ、エチルカルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、  
塩素、臭素原子など）などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$   
アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチ  
ル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。特に、ハロゲン化され  
15 ていてもよいアルキル基、例えば、 $C_{1-6}$  アルキル基、および1～4個程度のハロゲ  
ン原子が置換した $C_{1-6}$  アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基またはハ  
ロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフル  
オロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、  
2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロ  
20 エチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-（トリ  
フルオロメチル）エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、  
sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5  
-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-  
トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチル基などが含まれる。

- 25 さらに好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、ハロゲン化されて  
いてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、  
トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-

トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC<sub>1-4</sub> アルキル基や1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub> アルキル基などが含まれる。

- 5 A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基または1~5個程度の前述のようなハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub> アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、
- 10 2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub> アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、
- 15 イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

- A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、および1~5個程度の前述のようなハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub> アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、C<sub>1-4</sub>
- 20 アルキルチオ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブ

チルチオ基などが含まれる。

- さらに、置換基としてのアリール基には、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）、アシルアミノ基には、例えば、 $C_{1-7}$ アシルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ
- 5 基など）などが含まれる。アシルオキシ基には、例えば、 $C_{1-3}$ アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）などが含まれる。モノーまたはジールキルアミノ基としては、例えば、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、環状アミノ基には、例えば、
- 10 窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）などが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、
- 15 アルキルスルホニルアミノ基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、アルコキシカルボニル基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、
- アルキルカルボニル基には、例えば、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、モノー
- 20 またはジールキルカルバモイル基には、例えば、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など）、アルキルスルホニル基には、例えば、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが含まれる。
- 25 以下、本明細書中で用語「ハロゲン化されていてもよい」を用いる場合、ハロゲン原子の個数は1～5個、好ましくは1～3個程度であることを意味する。

A環、B環が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン



化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキルチオ基、 $C_{1-3}$  アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジー $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、カルボキシル基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基およびオキソ基などが挙げられる。

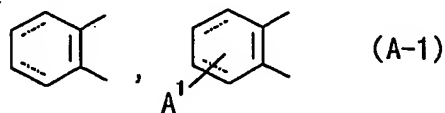
- 5 A環、B環が有していてもよいより好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジー $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-3}$  アシルオキシ基、オキソ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基などが好ましい。
- 10

A環およびB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または相異なっているが好ましい。置換基の個数は1~4個程度であつてもよい。置換基の個数は1~3個程度であるのが好ましい。

- 15 A環および／またはB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  など）、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

「A環」について

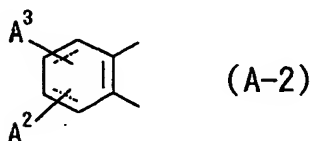
- A環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式 (A-1)
- 20



(式中、 $\text{—}=\text{—}$  は一重または二重結合を示す。以下も同様。)

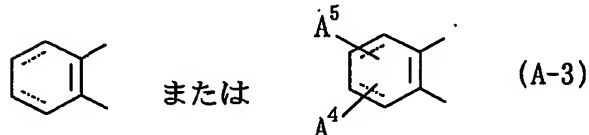
〔式中、 $A^1$  は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロ

エチル基など)、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など) を示す]、または式 (A-2)



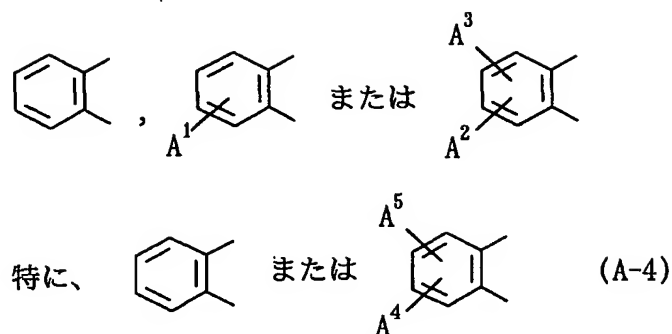
- 5 [式中、 $A^2$  および  $A^3$  は同一または相異なって、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基など)、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など) を示す] で表わされる同素環などが挙げられる。
- 10

より好ましい同素環には、例えば、式 (A-3)



- [式中、 $A^4$  および  $A^5$  は、同一または相異なって、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、イソプロピル基など) を示す] で表わされる同素環 (特にベンゼン環) などが含まれる。
- 15

また、同素環としては、例えば、下記式 (A-4)



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される置換基を有していてもよいベンゼン環も好ましい。

前記式で表される同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環

5 が含まれる。

(1)  $A^1$  がハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など) である同素環、

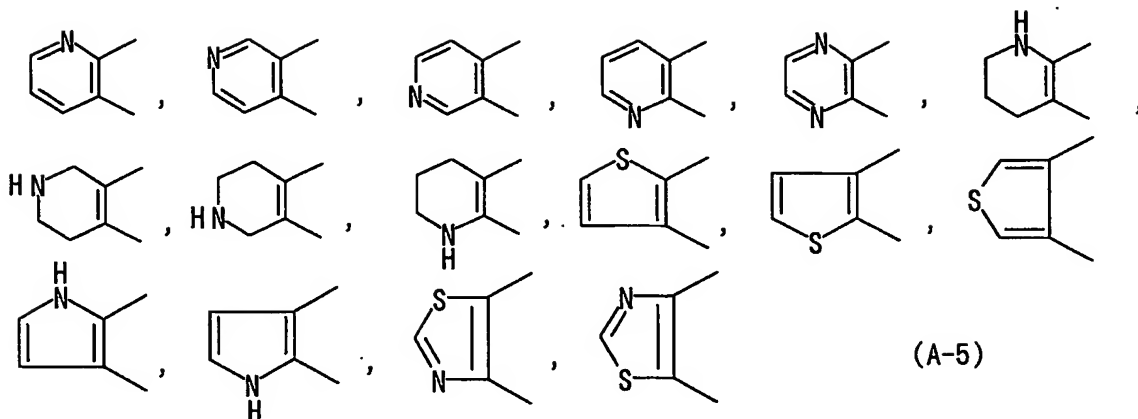
10 (2)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など)、またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など) である同素環、

(3)  $A^4$  および  $A^5$  が、同一または相異なって、 $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など) である同素環、

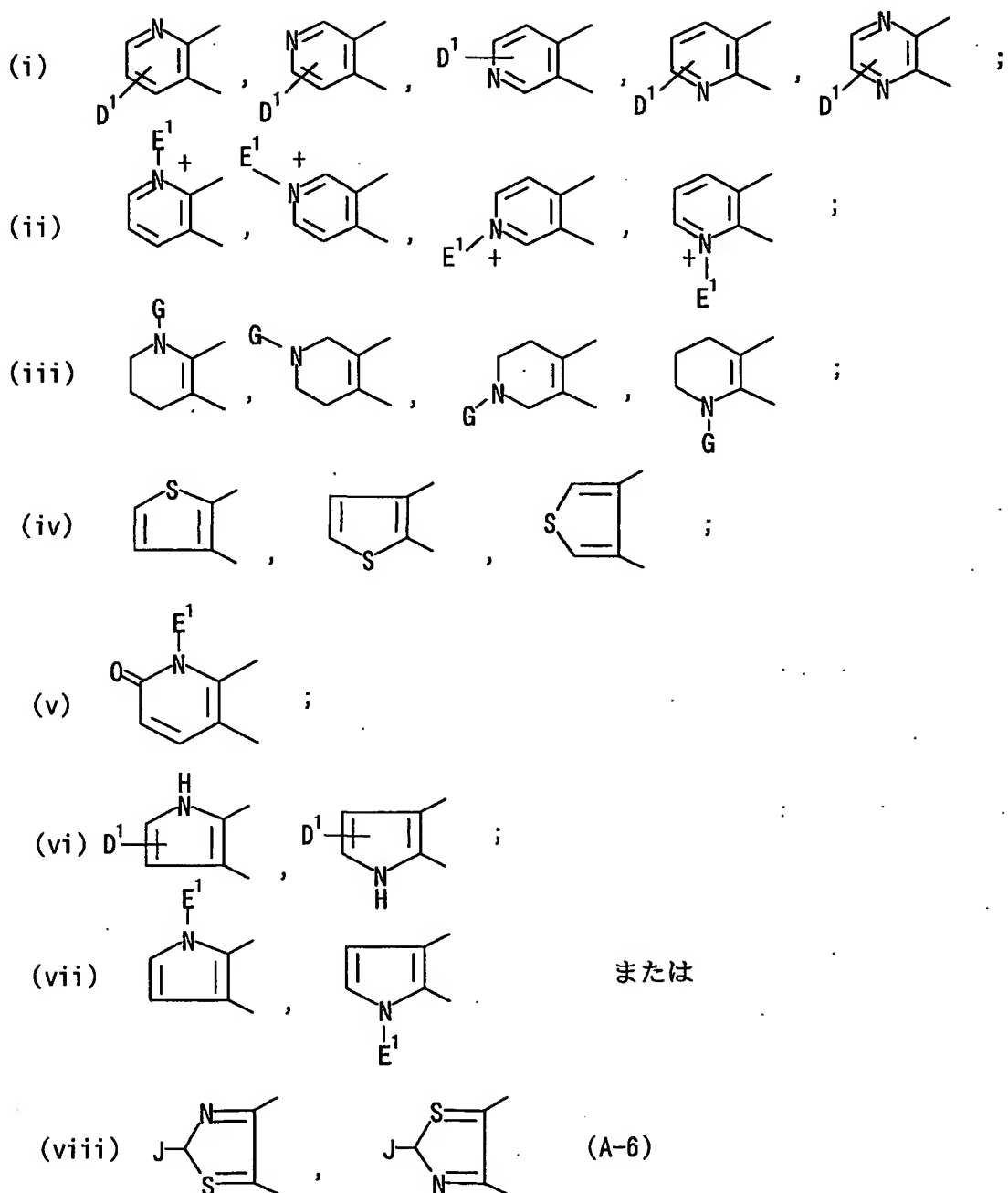
15 (4)  $A^1$  がハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、

(5)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一または相異なって、 $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ基など) である同素環。

A環における好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環としては、5または6員の芳香族複素環または非芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、  
20 テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられる。具体的には、例えば、式 (A-5) で表される複素環が好ましい。



- 置換基を有していてもよい芳香または非芳香族複素環の好ましいものとしては、例えば、オキソ基、置換基を有していてもよいアルキル基（A環およびB環が有していてもよい置換基として定義されたものと同意義）、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）から選ばれた置換基を1または2個有していてもよいピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられ、具体的には、例えば、下記式（A-6）で表される芳香または非芳香族複素環などが好ましい。
- 5



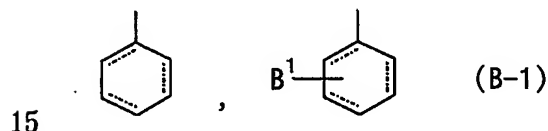
〔式中、 $D^1$  は水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、 $E^1$  は $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）などを示し、(ii) で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン（例え

- ば、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$  など)、硫酸イオンまたはヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子または $\text{C}_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など) を示し、Jは水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など) または $\text{C}_{6-10}$ アリール基 (例えば、フェニル基など) を示す。]

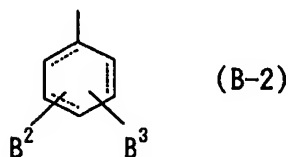
- A環は、5または6員の含窒素複素環、例えば、(i) 炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の芳香族含窒素複素環 (例えば、ピリジン、ピラジン環など)、(ii) 炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環 (例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など) などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環などが含まれる。

「B環」について

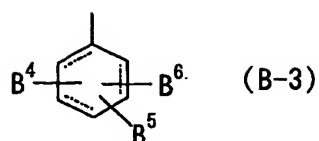
B環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式 (B-1)



〔式中、 $\text{B}^1$  はハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル基またはカルボキシ基を示す〕、式 (B-2)

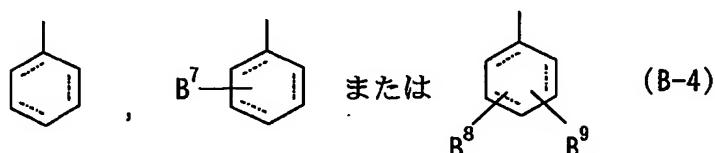


- 20 〔式中、 $\text{B}^2$  および $\text{B}^3$  は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ基を示す〕、または式 (B-3)



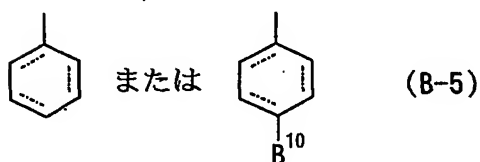
〔式中、 $B^4$ 、 $B^5$  および  $B^6$  は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

5 さらに好ましい同素環には、式 (B-4)



〔式中、 $B^7$ 、 $B^8$  および  $B^9$  は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示す〕で表される基などが含まれる。

10 特に好ましい同素環としては、下記式 (B-5)



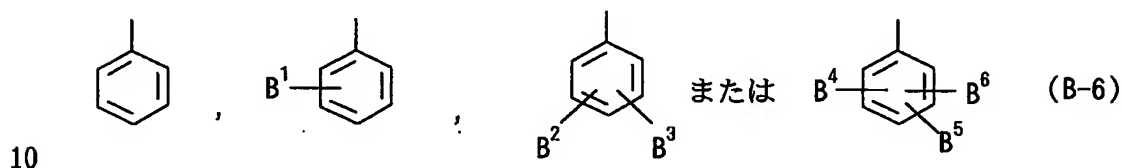
〔式中、 $B^{10}$  は、ハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基またはカルボキシ基を示す〕で表される基が挙げられる。

15 前記式中、 $B^1 \sim B^{10}$  におけるハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基には、例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、イソブ

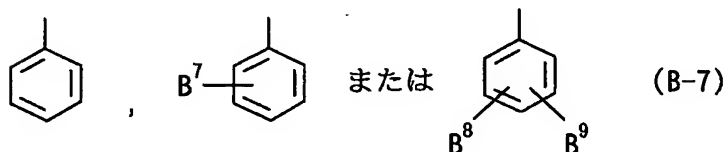
- ロピル基などが含まれ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基には、例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、イソプロポキシ基などが含まれる。

前記式中、 $B^1$ または $B^{10}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基にはホルミル、アセチルなどが含まれる。

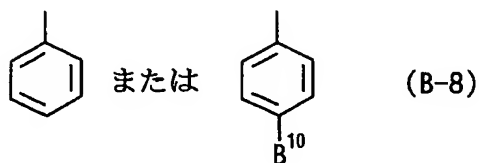
また、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのも好ましい。このようなベンゼン環には、好ましくは、例えば、式 (B-6)



が挙げられ、さらに好ましくは、式 (B-7)



特に、式 (B-8)



- 15 [式中の記号は前記と同意義である] で表されるベンゼン環などが挙げられる。

前記式中の置換基の中で、特に好ましい置換基としては、

(1)  $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $B^4$ 、 $B^5$  および  $B^6$  が、同一または相異なって、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$



アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など)、

(2)  $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $B^4$ 、 $B^5$  および  $B^6$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など)、

5 (3)  $B^7$ 、 $B^8$  および  $B^9$  が、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素原子など)、

(4)  $B^{10}$  がフッ素原子、

(5)  $B^{10}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル基など)、

(6)  $B^1$  または  $B^{10}$  がヒドロキシで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、ヒドロキシメチルなど)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例えば、ホルミル、アセチルなど)、カルボキシル基などが挙げられる。

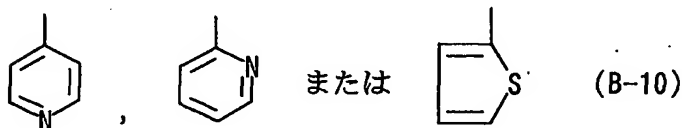
より好ましい置換基を有していてもよいベンゼン環としては、下記式 (B-9)



で表されるフェニル基が挙げられる。

B環において好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環としては、例えば、ピリジン、チオフェン、ピペリジン環などの5または6員の芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環の項で例示したものと同様の好ましい置換基を有していてもよい。

B環が芳香族複素環または非芳香族複素環である場合、特に好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環には、例えば、式 (B-10)



で表される複素環などが含まれる。

A環およびB環の双方またはいずれか一方が複素環である場合、この複素環として

は、無置換の複素環も好ましい。

A環とB環の組み合わせ

A環とB環の好ましい組み合わせ(1)は、次の通りである。

- (1) A環およびB環のうちいずれか一方： $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、  
5 エチル、イソプロピル基など）で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン環など）、

- A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、  
10 ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペン  
15 タフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ基など）から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

A環とB環のさらに好ましい組み合わせ(2)は、次の通りである。

- (2) A環およびB環のうちいずれか一方：炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の芳香族複素環（例  
20 えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン環など）、

- A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など）およびハ  
25 ロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ

シ基など) から選ばれた 1~3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

特に、A環が置換基を有していてもよい前記芳香族複素環 (例えば、5 または 6 員の芳香族複素環、特にピリジン環など)、B環が置換基を有していてもよい前記ベンゼン環であるのが好ましい。

5 「C環」について

前記式中、C環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を示す。前記同素環または複素環は、同一または相異なる置換基を 1~5 個程度、好ましくは 1~3 個程度有していてもよい。また、それらの置換基は同素環または複素環のいずれの位置に置換していてもよい。

- 10 同素環には、「A環およびB環」の項で述べたのと同様の「環状炭化水素(同素環)」、例えば、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン (例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、 $C_{3-10}$ シクロアルカン (例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど) などの 3 ないし 10 員の環状炭化水素、好ましくは 5 または 6 員の環状炭化水素などが含まれる。好ましい同素環には、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環などの 6 員の同素環が含まれ、特にベンゼン環が好ましい。

- 前記ベンゼン環などの同素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル基など)、アミノ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、モノーまたはジ-  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、カルボキシ基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、

- $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、ヒドロキシル基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル基など)、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基など)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-10}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ノニルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ基など)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など)、
- 15 アミノ基、モノーまたはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1~3 個含んでもよい 5~9 員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、
- 20 モノーまたはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基など)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基など)、アラルキルオキシカルボニル基 (例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキルオ

キシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル基など）などの $C_{7-19}$ アラルキルオキシカルボニル基）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル基（例えば、シクロヘキシルカルボニル基など）、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基など）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが挙げられる。

- 10 さらに、C環としての同素環は、例えば、1個の5または6員の芳香族単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル基など）などで置換されている場合があり、これらの芳香族単環式複素環基は、1~3個程度のハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）などで置換されていてもよい。
- 20

- C環としての同素環（ベンゼン環など）に置換する好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル基など）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基
- 25

(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ブトキシ基など)、アミノ基、モノ-またはジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基で置換された C<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル  
5 アミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、モノ-またはジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、カルボキシル基およびカルバモイル基などが挙げられる。

- 10 なかでも、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル基など)、およびハロゲン化されていてもよい  
15 C<sub>1-4</sub> アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)、ジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基 (例えば、アセトキシ基など) およびヒドロキシル基などが好ましい。これらの置換基の数は、例えば、1~3個程度で  
20 あるのが好ましい。

- 特に、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル基など)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アル  
25 コキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロ

ボキシ基など) などが好ましい。

「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1～4個含む5～10員の複素環などが含まれる。複素環としては、具体的には、例えば、

- 5 (1) フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、  
10 ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5または6員の芳香族単環式複素環；

- (2) ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、  
15 1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-  
20 -b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの9または10員の芳香族縮合複素環；および

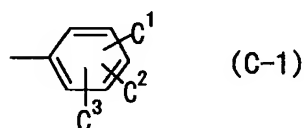
- (3) オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テ  
25 トラヒドロフリル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラジニルなどの5～10員の非芳香族複素環などが挙げられる。

前記複素環(1)～(3)のうち、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、

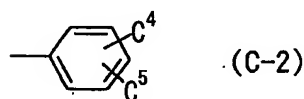
硫黄原子などのヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 または 6 員の複素環が広く利用される。このような複素環には、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニルなどが含まれる。

- 5 複素環が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよい同素環」の項で述べたのと同様の置換基が挙げられる。

より好ましい C 環には、置換基を有していてもよいベンゼン環（特に、置換基により置換されたベンゼン環）、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、ジ- C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基およびヒドロキシル基から選ばれた 1～3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環（特に前記置換基で置換されたベンゼン環）が含まれる。具体的には、好ましい C 環には、例えば、下記式 (C-1)



- 15 [式中、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup> および C<sup>3</sup> は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、モノーまたはジ- C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基またはヒドロキシル基を示す]、または下記式 (C-2)



- 20 [式中、C<sup>4</sup> および C<sup>5</sup> は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基を示す] で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が含まれる。

ここで、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>、C<sup>3</sup>、C<sup>4</sup> または C<sup>5</sup> で示されるハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基およびモノーまたはジ- C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基は、前記したハロゲン原子、



ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基およびモノーまたはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基と同様のものが用いられる。

より好ましいC環には、例えば、前記式 (C-1) および (C-2) において、 $C^1 \sim C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が含まれる。

(1)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、

(2)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、

(3)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン原子、

(4)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、

(5)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、

(6)  $C^4$  および $C^5$  が、同一または相異なって、ハロゲン原子、

(7)  $C^4$  および $C^5$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、または

(8)  $C^4$  および $C^5$  が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基。

前記態様 (1) ~ (8) において、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基」および「ハロゲン原子」としては、前記と同様の基または原子が例示できる。

さらに好ましいC環としては、例えば、前記式 (C-2) において、 $C^4$  および $C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が挙げられる。

(a)  $C^4$  および $C^5$  のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、

(b)  $C^4$  および $C^5$  が塩素原子、

(c)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方がイソプロピル基、

(d)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方が1-メトキシ-1-メチルエチル基、または

(e)  $C^4$  および  $C^5$  がトリフルオロメチル基。

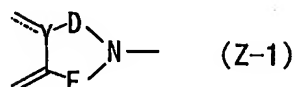
5 「Z環」について

前記式中、Z環は置換されていてもよい含窒素複素環を示す。Z環の置換基としては、種々の置換基、例えば、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基、好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分枝状アルキル基）、アルケニル基（例えば、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基などの炭素数2～6のアルケニル基、好ましくは炭素数2～4のアルケニル基）、アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基などの炭素数2～6のアルキニル基、好ましくは炭素数2～4のアルキニル基）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などの $C_{3-6}$ シクロアルキル基、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル基）、シクロアルキル-アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル基などの $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基）、アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基などの炭素数6～14のアリール基、好ましくは炭素数6～10のアリール基、特にフェニル基）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基など）、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基など）、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでもよい5～9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモル

ホリノ基など)、 $C_{1-4}$  アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、  
 プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基  
 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など)、 $C_{1-4}$  アル  
 コキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ  
 5 キシカルボニル基など)、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、  
 メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など)、カルバモイル  
 基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、  
 エチルカルバモイル基など)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホ  
 ニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)、オキソ基、チオキソ基など  
 10 が挙げられる。これらの置換基の数は、Z環の大きさに応じて、例えば、1～5個程  
 度、好ましくは1または2個程度である。

Z環は、Yおよび窒素原子N以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択  
 された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい複素環であってもよいが、オ  
 キソ化されていてもよい環であるのが好ましい。

15 Z環には、下記式 (Z-1)



(式中、DとEは、Eに隣接する窒素原子とともに前記Z環を形成する基を示す) で  
 表される含窒素複素環が含まれる。

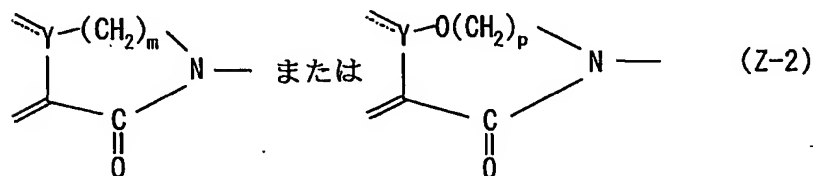
Z環を形成するDおよびEとしては、少なくとも一方がオキシ化されていてもよい  
 20 アルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基などが挙げられる。好まし  
 いDおよびEはそれぞれオキシ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン  
 基である場合が多い。DおよびEで表されるオキシ化されていてもよいアルキレン基、  
 オキシアルキレン基、イミノアルキレン基は、Z環が5～12員環、好ましくは5～  
 9員環を形成する炭素数を有するのが好ましい。なお、DおよびEで表されるアルキ  
 25 レン基の炭素数は、同一または異なってもよい。

好ましいDには、例えば、オキシ化されていてもよい $C_{1-7}$  アルキレン基 (特にオ

- キソ化されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキレン基)、 $C_{1-7}$  オキシアルキレン基 (特に  $C_{1-5}$  オキシアルキレン基)、 $C_{1-7}$  イミノアルキレン基 (特に  $C_{1-5}$  イミノアルキレン基) が含まれる。さらに好ましい D には、式  $-(CH_2)_m-$  (式中、 $m$  は 1~7) で表されるアルキレン基、式  $-O-(CH_2)_p-$  (式中、 $p$  は 1~7 の整数) で表されるオキシアルキレン基、式  $-NH-(CH_2)_q-$  (式中、 $q$  は 1~7 の整数) で表されるイミノアルキレン基が含まれる。上記式において、 $m$  および  $p$  は、それぞれ 1~5、特に 2~5 であるのが好ましい。

- 好ましい E には、例えば、オキシ化されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレン基、特にオキシ化されていてもよい炭素数 1 または 2 のアルキレン基、なかでもオキシ化されていてもよいメチレン基が含まれる。

- 前記 Z 環に置換可能なオキシ基の数は特に制限されず、Z 環の大きさに応じて 1~3 程度の範囲から選択できるが、Z 環が 5~10 員である場合、オキシ基の数は 1 または 2 個程度である。オキシ基は、D および/または E の少なくともいずれか一方に置換していればよい。好ましい Z 環において、オキシ基は E に置換している。
- 好ましい Z 環において、D は炭素数 1~5、特に炭素数 2~5 のアルキレン基またはオキシアルキレン基であり、E はオキシ化された炭素数 1 または 2 のアルキレン基、特に  $>C=O$  である。好ましい Z 環には、例えば、下記式 (Z-2)



(式中、 $m$  および  $p$  はそれぞれ 1~5 の整数を示す)

- で表される 5~9 員含窒素複素環が含まれる。

「 $n$ 」について

前記式中、 $n$  は 1 ないし 6 の整数を示し、1~3 の整数、特に 1 または 2 であるのが好ましい。さらに好ましくは、 $n$  は 1 である。

化合物 (I) および (Ia) について

前記式 (I) および式 (Ia) で表される化合物において、前記「M環」

「 $-X \text{ --- } Y <$ 」 $R^a$ 」「 $R^b$ 」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」の組み合わせは特に制限されず、適当に組み合わせることにより化合物 (I), (Ia) を構築できる。好ましい化合物 (I), (Ia) は、前記好ましい態様の「M環」

- 5 「 $-X \text{ --- } Y <$ 」 $R^a$ 」「 $R^b$ 」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」を組み合わせることにより構築される。

前記式 (I)、特に式 (Ia) で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物（以下、化合物 (1) とも言う）または薬学上許容可能な塩が含まれる。

- 10 A環およびB環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含む5または6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、A環およびB環は、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい；

- 15 C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは $C_{1-4}$  アルキル基）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基（好ましくは $C_{1-4}$  アルコキシ基）から選ばれた1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

Z環を構成するDが $-(CH_2)_m-$ （mは1～7の整数を示す）または $-O-(CH_2)_p-$ （pは1～7の整数を示す）；

Z環を構成するEが $>C=O$ ；

- 20  $-X \text{ --- } Y <$  が $-CO-N<$ または $-N=C<$ ；

nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

- 25 上記「5または6員の複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピペリジンなどが挙げられ、具体的には、A環として、前記式 (A-5) で表される複素環などが挙げられ、B環としては、前記式 (B-7) (B-8)、特に前記式 (B-10) で表されるベンゼン環などが挙げられる。

前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、「ハ

ロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基」としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブ  
 10 ロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、3,  
 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブ  
 5 チル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル  
 基などが挙げられ、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基」には、上記ア  
 ルキル基またはハロゲン化アルキル基に加えて、ベンチル、ヘキシル基などが含まれ  
 る。

「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、  
 10 ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ  
 エトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4,  
 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基など  
 が挙げられ、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基」には、上記アルコ  
 キシ基またはハロゲン化アルコキシ基に加えて、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基  
 15 などが含まれる。

前記式 (I)、特に式 (Ia) で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のよ  
 うな化合物または薬学上許容可能な塩も含まれる。

A環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子または1個の硫黄原子を含む5または6  
 員の複素環、例えば、下記式 (A-7) で表される複素環；



B環が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基から選  
 ばれた1~3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基およびハロ  
 ゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基から選ばれた1~3個の置換基で置換  
 25 されていてもよいベンゼン環；

Z環を構成するDが $-(CH_2)_m-$  (mは1~7の整数を示す) または $-O-(CH_2)_p-$  (pは1~7の整数を示す);

Z環を構成するEが $>C=O$ ;

$-X \equiv Y <$  が $-CO-N <$ ;

- 5 nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

「ハロゲン原子」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基」および「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基」としては、上記化合物(1)の項で述べたのと同様の原子または基が例示できる。

- より好ましくは、 $R^a$ および $R^b$ が同一または相異なって水素原子または① $C_{1-6}$ アルコキシ基、② $C_{1-6}$ アルキルチオ基、③アミノ基、④ $C_{1-7}$ アシルアミノ基、⑤モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、⑥ $C_{3-10}$ 環状アミノ基、⑦ $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい5または6員の環状アミノ基、⑧ $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基または⑨ $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

- 15 または $R^a$ および $R^b$ が共に結合してハロゲン原子または $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、  
B環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基または③ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

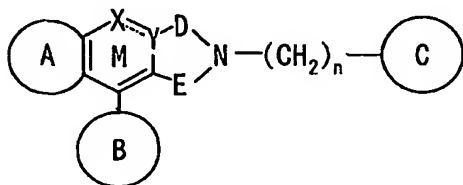
- 20 C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、③ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、④ $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、⑤ $C_{1-3}$ アシルオキシ基または⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

- Z環が $C_{1-4}$ アルキル基または水酸基で置換されていてもよくオキシ化されていてもよい5ないし10員の含窒素複素環基であり、

$-X \equiv Y <$  が $-CO-N <$ または $-N=C <$ であり、

nが1である化合物またはその塩が含まれる。

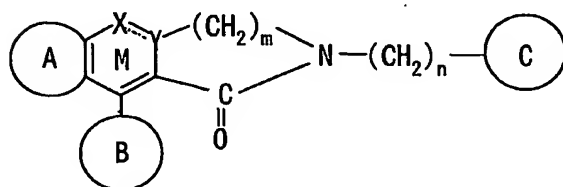
化合物 (T) のうち好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグが含まれる。



(式中、DおよびEはオキシ化されていてもよいアルキレン基、その他の記号は前記  
5 と同意義である)

DおよびEは、それぞれ1つのオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン基であるのが好ましい。

化合物 (T) のうちさらに好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグが含まれる。



10

(式中、mは1～7の整数、その他の記号は前記と同意義である)

mは2～5の整数が好ましい。

上記式において、 $R^a$ および $R^b$ がそれぞれ水素原子または

- (I)ハロゲン原子、(II)(i)ヒドロキシ基、(ii) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(iii) $C_{1-6}$ アルキルチオ基、(iv)アミノ基、(v) $C_{1-7}$ アシルアミノ基、(vi)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(vii)モノーまたはジ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、(viii) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基、(ix) $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基、(x) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および(xi)ハロゲン原子からなる群から選ばれる1～5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(III) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に
- 15
- 20



酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1～3個（好ましくは、1または2個）含んでいてもよい5～9員（好ましくは、6員）の環状アミノ基、(I V)カルボキシ基、(V)カルバモイル基および(VI)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選ばれる置換基を示すか； $R^a$ および $R^b$ が共に結合して

5 A環を形成し、

A環が $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環（好ましくは、ピリジン環）を示し；

10 B環が(i)ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（ホルミルを含む）および(iii)カルボキシ基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくは、ベンゼン環）を示し；

15 C環が(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基および(iii) $C_{1-10}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくは、ベンゼン環）であり；

Z環が(i) $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)ヒドロキシ基および(iii)オキソ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、Yおよび窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし12員の複素環を示す場合が好ましい。

20 前記式(I)で表される化合物は塩を形成していてもよく、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

25 薬学上許容可能な塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パルミチン酸、サリチル酸およびステアリン酸などの有機酸との塩が例示できる。

本発明で用いる化合物(T)には、シス、トランス異性体などの立体異性体、ラセミ体の他、R体およびS体などの光学活性体も含まれる。また、Z環などの環の大き

さによっては、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体も化合物 (T) に含まれる。

以下に化合物 (I) および (Ia) に包含される化合物の中で好ましいものを示す。

(1) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9-テ  
5 トラヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 11-ジオキソ-11H-ピラジノ  
[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物 No. 1 と略称する場合があ  
る。)

(2) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1  
0, 12-ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1,  
10 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物 No. 2 と略  
称する場合がある。)

(3) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1  
0, 11-ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13  
H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (4) 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7- (2-メトキシベンジル)  
-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1  
-g] [1, 7] ナフチリジン

(5) 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-7- (2-メトキシベンジル)  
-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシ  
20 ノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(6) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1  
0, 11, 12, 14-オクタヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 14-ジ  
オキソ [1, 4] ジアゾニノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(7) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1  
25 0, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ  
[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(8) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1

0, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]  
ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(9) 7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 1  
0, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13  
5 H-[1, 4] ジアゾシノ [1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン

(10) 7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 2, 3, 4,  
6, 7, 8, 9, 10, 11-デカヒドロ-2-メチル-5-(4-メチルフェニル)  
-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [1, 2-b] [2, 7] ナ  
フチリジン

10 (11) 4-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼ  
ピン

(12) (9R) -7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7,  
8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,  
15 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(13) (9S) -7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7,  
8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニ  
ル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(14) (9S) -7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7,  
20 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,  
12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(15) (±) -7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7,  
8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニ  
ル-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (16) (±) -7-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7,  
8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,  
13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ

ジン

(17) (9R) - 7 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 5 (18) (9R) - 7 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物No. 3と略称する場合がある。)

- 10 (19) (9S) - 7 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(20) (9S) - 7 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ

15 ジン

(21) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-1H-ピリド [2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン

- 20 (22) 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(23) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

- 25 (24) 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

- (25) (±) - 7 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (26) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (27) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (28) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-6, 14-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゾニノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (29) 7-(3, 4-ジクロロベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (30) 7-(3, 4-ジクロロベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (31) (S) - 5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (32) (R) - 5 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (33) 4-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
- (34) 5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-

テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2,3-b]  
[1,5] オキサゾシン

(35) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-  
テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,

5 4] オキサゼピン 9-オキシド

(36) 5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5,  
-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2,3-  
b][1,5] オキサゾシン 10-オキシド

(37) 8-アセトキシメチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ  
10 ル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド-[3,2-  
-f][1,4] オキサゼピン

(38) 9-アセトキシメチル-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ  
ル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2,  
3-b][1,5] オキサゾシン

15 (39) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-クロロメチル  
-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f]  
[1,4] オキサゼピン

(40) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-  
テトラヒドロ-8-メトキシメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f]

20 [1,4] オキサゼピン

(41) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-  
テトラヒドロ-8-(2-メチルエチル)-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,  
2-f][1,4] オキサゼピン

(42) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-  
25 テトラヒドロ-8-メチルチオメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-  
f][1,4] オキサゼピン

(43) 8-アミノメチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]

ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f]  
[1, 4] オキサゼピン

(44) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-8-メチルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-  
5 -f] [1, 4] オキサゼピン

(45) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-ジメチルアミ  
ノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,  
2-f] [1, 4] オキサゼピン

(46) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-シクロプロピ  
10 ルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド  
[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(47) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-8- (N-メチルピペラジノメチル) -5-オキソ-6-フェニルピ  
リド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

15 (48) 8-アセチルアミノメチル-4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベ  
ンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,  
2-f] [1, 4] オキサゼピン

(49) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-8-メタンスルホニルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピ  
20 リド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(50) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8-  
ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2,  
3-f] [1, 4] ジアゾシン

(51) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8,  
25 9, 10-ヘキサヒドロ-9-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2,  
3-f] [1, 4] ジアゾシン

(52) 6-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチ

- ル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン  
 (53) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -9-エチル-5,  
 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェ  
 ニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン
- 5 (54) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9,  
 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 10-ジメチル-5, 11-ジオキソ-4-フェニ  
 ル-5H-ピリド [2, 3-g] [1, 5] ジアゾニン  
 (55) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-ヒドロキシメ  
 チル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-  
 10 f] [1, 4] オキサゼピン  
 (56) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼ  
 ピン-8-カルボン酸  
 (57) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
 15 テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼ  
 ピン-8-カルボキサミド  
 (58) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N-メチル-2,  
 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1,  
 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド
- 20 (59) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N, N-ジメチル  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f]  
 [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド  
 (60) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N-n-ブチル-  
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1,  
 25 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド  
 (61) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-8-ピペリジノカルボニルピリド [3,



- 2-f][1, 4] オキサゼピン
- (62) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-モルホリノカルボニル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- 5 (63) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-[1-(4-メチルピペラジニル)カルボニル]-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- (64) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)ピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- 10 (65) 4-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- (66) 4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- (67) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル
- 15 ピリド [3, 2-f][1, 4] オキサゼピン
- (68) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-6H-ピリド [2, 3-b][1, 5] オキサゾシン
- (69) (S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b][1, 5] オキサゾシン
- 20 (70) (R)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b][1, 5] オキサゾシン
- (71) (S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b][1, 5] オキサゾシン
- 25 (72) (R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b][1, 5] オキサゾシン

(73) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

5 (74) (9R) - 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(75) (9S) - 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

10 (76) (9R) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (77) (9S) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(78) (9R) - 7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 (79) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル) ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(80) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル) ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

25 (81) (S) - 5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(82) (S) - 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル]-2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-  
ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

(83)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,  
10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,  
5 13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

(84)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホル  
ミルフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジ  
オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

(85)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホル  
ミルフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジ  
10 オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

(86)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カル  
ボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-  
ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

(87)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,  
15 10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ  
オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N-オキシ  
ド

(88)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,  
20 10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,  
13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N  
-オキシド

(89)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カル  
ボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-  
25 ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N-オキ  
シド

(90)(9S)-[10,10,11,11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-7-[3,5-ビス(トリフル

オロメチル) ベンジル] - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ  
メチルフェニル)-9-メチル-7H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7]  
ナフチリジン-6, 13-ジオン (上記 (83) の化合物の  $d_4$  体)

(91) (9S) - [10, 10, 11, 11- $^2H_4$ ] - 7-[3, 5-ビス (トリフル  
5 オロメチル) ベンジル] - 5-(4-ホルミルフェニル)-8, 9, 10, 11-テ  
トラヒドロ-9-メチル-7H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ  
ジン-6, 13-ジオン (上記 (84) の化合物の  $d_4$  体)

(92) (9S) - [10, 10, 11, 11- $^2H_4$ ] - 7-[3, 5-ビス (トリフル  
オロメチル) ベンジル] - 5-(4-カルボキシフェニル)-8, 9, 10, 11-テ  
10 トラヒドロ-9-メチル-7H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチ  
リジン-6, 13-ジオン (上記 (86) の化合物の  $d_4$  体)

(93) (9R) - 7-[3, 5-ジ (ベンジルオキシ) ベンジル] - 6, 7, 8,  
9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 1  
3-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジ  
15 ン

(94) (9R) - 7-(3, 5-ジヒドロキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10,  
11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキ  
ソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(95) (9R) - 7-(3, 5-ジエトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10,  
20 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキ  
ソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(96) (9R) - 7-[3, 5-ジ (1-メチルエチルオキシ) ベンジル] - 6,  
7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)  
-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナ  
25 フチリジン

(97) (9R) - 7-(3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10,  
11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-

[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(98) (9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - (4-クロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ  
5 ジン

(99) (9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

10 (100) (9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(101) (9R) - 7 - (3, 5-ジメチルベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5 - (4-メチルフェニル) - 6, 13-ジオキ  
15 ソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(102) (9R) - 7 - (3, 5-ジクロロベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5 - (4-メチルフェニル) - 6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(103) (9R) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメチル  
20 ベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(104) (9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (105) (9R) - 5 - (4-クロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(106)(9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 -  
 (4-フルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチ  
 ル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]  
 ナフチリジン

5 (107)(±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 9-エ  
 チル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル) -  
 6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフ  
 チリジン

(108)(±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7,  
 10 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル) - 5 - (4-メチル  
 フェニル) - 6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1,  
 7]ナフチリジン

(109)(±) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシ  
 ベンジル) - 9-エチル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-  
 15 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

(110)(±) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシ  
 ベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)  
 - 6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナ  
 フチリジン

20 化合物またはその塩の製造方法

化合物(T)は、特開平9-263585号公報または特開平10-109989  
 号公報に記載の方法に従い製造することができる。

上記(1)～(82)の化合物は、特開平9-263585号公報の実施例の記載  
 に基づき製造することができる。上記(83)～(92)の化合物は、特開平10-  
 25 109989号公報の実施例の記載に基づき製造することができる。上記(93)～  
 (110)の化合物は、特開平9-263585号公報または特開平10-1099  
 89号公報の実施例に準じて製造することができる。

化合物 (T) のうちプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。

- 5 化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 化合物
- 10 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カル
- 15 ボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製
- 20 造することができる。

また、化合物 (I) またはその塩のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

- 化合物 (T) は、カプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用
- 25 の他、優れたタキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンス P 受容体拮抗作用を有する。化合物 (T) は、毒性が低く、安全である。

NK-1 受容体アンタゴニストと併用する NK-2 受容体アンタゴニストとして

これらのうち、MDL 105172A、SCH 205528、SCH 62373、R-113281、ZD 6021、S16474、DNK 333などは、NK-1受容体アンタゴニスト作用とNK-2受容体アンタゴニスト作用を併有する化合物(NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonist)である。従って、本発明の併用薬において、NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonistを用いる場合、NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストもしくは抗コリン剤との併用、またはNK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonist単独で用いることもできる。

58



が好適である。また、化合物 (T) と併用し得る薬物としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミンなど)が好適である。

本発明の併用薬は、タキキニン受容体拮抗作用に關与する疾患の予防・治療薬として有用である。具体的には、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど) に対する、炎症もしくはアレルギー性疾患 (例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、搔痒、咳、H I V感染症、さらに中枢神経系の疾患 [例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆 (例えば、アルツハイマー病など) など]、消化器疾患 [例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌 (例えば、ヘリコバクター・ピロリなど) に起因する異常 (例えば、胃炎、胃潰瘍など) など]、嘔吐、排尿異常 (例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患 (例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など) および免疫異常などの疾患に対する安全な予防・治療薬として有用である。特に、本発明の併用薬は、タキキニン受容体拮抗剤、ならびに、頻尿、尿失禁などの排尿異常の改善剤および治療薬として有用である。

さらに、本発明の併用薬は、うつ病、不安神経症、躁鬱病、自律神経失調症などの疾患の予防・治療剤としても有用である。

本発明の併用薬には、(1) 2成分 (NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニスト、NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤) または3成分 (NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤) を含有する医薬組成物、(2) 2成分または3成分が別個に製剤化されたもののいずれもが含まれる。また、本発明の併用薬には、NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonist の1成分のみを含有する頻尿、尿失禁の予防・治療用医薬組成物も含まれる。

本発明の併用薬は、各有効成分 (NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニスト、抗コリン剤) を、別々にあるいは同時に、そのままもしくは薬学上許容可能な担体などと混合し、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固

形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤（皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む）などの液剤、舌下錠、バツカル、トローチ剤、マイクロカプセル等の徐放性製剤、口腔内速崩壊剤、坐剤として経口または非経口的に投与することができる。また、バッチ剤、パップ剤、軟膏剤（クリーム剤も含む）、硬膏剤、テープ剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。

上記薬学上許容可能な担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

上記賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどが挙げられる。

上記滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

上記結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

上記崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

上記溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、生理食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

上記溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

上記懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、  
5 ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

上記等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マニトールなどが挙げられる。

上記緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩  
10 などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

上記防腐剤の好適な例としては、例えば、バラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

15 上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

上記着色剤の好適な例としては、例えば、水溶性食用タール色素、水不溶性レーキ色素、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ等）などが挙げられる。

上記甘味剤の好適な例としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン  
20 ニカリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の併用薬における各有効成分は、分散剤（例、ツイーン（Tween）  
80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレング  
25 リコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶

- 化剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチル
- 5   パラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に製し、注射剤とすることができる。
- 10   経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など）
- 15   などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック
- 20   F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。
- 25   例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、

- ウイテプゾール類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製，ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えば
- 5 天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に製して投与するのが好ましい。

- 10 本発明の併用薬は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に製するか、坐剤などの直腸投与用製剤に製するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストおよび抗コリン剤は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

- 15 以下に、本発明の併用薬における〔1〕注射剤およびその調製、〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕舌下錠、パッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

#### 〔1〕注射剤およびその調製

- 本発明の併用薬における各有効成分を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射
- 20 剤には安息香酸塩および／またはサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の併用薬における各有効成分と所望により安息香酸塩および／またはサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、
- 25 メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

本発明の併用薬における各有効成分の注射剤中の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩および／またはサリチル酸塩

の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。

- また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶化剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加によりpH2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

- 注射剤は、本発明の併用薬における各有効成分と所望により安息香酸塩および/またはサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として提供することができる。

- 注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液に抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

- 本発明の併用薬における各有効成分を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセル

- ロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO
- 5
- 10 （アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラプリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。
- 15

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

- このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えば
- 20 カーボマー (Carbomer) 934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル (polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル (calcium polycarbophil)（これらはいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

- 25 徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ

キシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアシル基またはカルボキシアシル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

- 5 徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし約75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5ないし約40% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させ

- 15 た被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

- 20 核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤、潤滑剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

- 25 核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられ



る。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F 68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセル  
5 ルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型  
ポリビニルピロリドン(クロスボリドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース  
(L-HPC)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニル  
ピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止  
剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤  
10 としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン  
酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アル  
コール(例、メタノール、エタノールなど)等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスブ  
レーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加し  
15 て行なう転動造粒法、バンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によ  
っても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、  
結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 10  
0  $\mu\text{m}$  ないし約 1,500  $\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよ  
20 い。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護  
剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシ  
アルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、  
ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、  
クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んで  
25 いてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約 1 ないし約 15 % (w/  
w)、好ましくは約 1 ないし約 10 % (w/w)、さらに好ましくは約 2 ないし約 8 % (w/  
w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、バンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

- 5 前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質および pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 10 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約 1 ないし約 90 % (w/w)、好ましくは約 5 ないし約 50 % (w/w)、さらに好ましくは約 5 ないし 35 % (w/w) である。

- 15 被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒；重量比）は、約 1 ないし約 100 % の範囲で変化させることができ、好ましくは約 1 ないし約 30 % である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、  
20 n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水および水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル  
25 酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、バンコーテ

ィング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

- 10 速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下これらを総称して賦形剤とも言う）を含んでいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤分野で賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、
- 15 マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-スチレンなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

- 20 速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用

- 25 いることができ、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシ

プロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パ

ウレック社製)等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

- このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで
- 5 組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤(例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

### 〔3〕舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

- 10 舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤として本発明の併用薬を製する場合は、錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠(フィルム)であってもよい。

- 舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤としては、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストと賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。
- 15 吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体(例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど)などを含有していてもよい。

- 上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステ
- 20 アリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ
- 25 酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース(例、微結晶セルロースなど)が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム(例、トラガcantガム、アカシアガム、グアーガム)、アルギン酸

塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィルなどが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊錠は、本発明の併用薬における各有効成分と上記したような賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時にもしくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜炎貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の併用薬における各有効成分および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カルボボール）を含有させてもよい。流延は、

非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温もしくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

- 5      好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の併用薬における各有効成分と、本発明の併用薬における各有効成分とは不活性である水溶性もしくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の併用薬における各有効成分を適当な溶媒に溶解した溶液から構成されている固体状の組成物から溶媒を蒸発させることによって得られる。

- 10      該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の併用薬における各有効成分に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

- 該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(psyllium)種子タンパクなどの動物性タンパク類もしくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多  
15      糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

- マトリックス形成剤は、その1種もしくはそれ以上を、固形化の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、NK-1受容体アンタゴニスト、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストの拡散状態をその溶液または  
25

懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料もしくは食味マスキング剤などの二次成分を該組成物中に含有させてもよい。適当な保存剤としては、パラベン類、ソルビン酸が挙げられる。適当な酸化防止剤としては、

- 5 亜硫酸塩、アスコルビン酸が挙げられる。適当な界面活性剤としては、ポリソルベート80、マクロゴールが挙げられる。適当な増粘剤としては、天然ガム類、セルロース誘導体が挙げられる。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、
- 10 甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープのフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン
- 15 包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

- 製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の併用薬における各有効成分を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の併用薬における該各有効成分の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、パッカ
- 20 ルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

- 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張
- 25 化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重



量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じて含有していてもよい。

本発明の併用薬の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。本発明の併用薬における各有効成分の投与量は、副作用が問題とならない範囲であれば、特に限定されないが、通常、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.005～約100mg、好ましくは約0.05～約50mgであり、更に好ましくは約0.2～約30mgであり、これを通常1日1～3回に分けて投与する。

本発明の併用薬における各有効成分は、副作用が問題とならない範囲であればどのような量を設定することも可能である。本発明の併用薬における各有効成分としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で、哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg程度、好ましくは約0.01～500mg程度、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用薬を投与するに際しては、2または3成分を同時期に投与してもよいが、1成分を先に投与した後、他の成分を投与してもよい。また、2成分を1つの製剤とし、1成分を別の製剤として、別々または同時に投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを先に投与する場合、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にNK-1受容体アンタゴニス

トを投与する方法が挙げられる。NK-1受容体アンタゴニストを先に投与する場合、NK-1受容体アンタゴニストを投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与する方法が挙げられる。

- 5 好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニスト約0.001～約200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された化合物(T)約0.005～約100mg/kgを1日量として経口投与する。

- 10 本発明の併用薬において、製剤全体に対する化合物(T)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01～100重量%程度、好ましくは0.1～50重量%程度、さらに好ましくは0.5～20重量%程度である。

- 15 NK-1受容体アンタゴニストの作用点は、脊髄を含む中枢神経系であると考えられている。一方、NK-2受容体アンタゴニストや抗コリン剤の作用点は、末梢神経系であると考えられている。従って、このように作用点の異なる薬物を併用することにより、単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、少量で十分な頻尿、尿失禁の治療効果を発揮することができる。

- 20 NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤および/またはNK-2受容体アンタゴニストを併用することにより、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を少なくすることができ、例えば、抗コリン剤が有する口渴等の副作用の軽減を図ることができる。

本明細書中において、特に明記していなくても、NK-1受容体アンタゴニストとの語は、NK-1受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含し、また、NK-2受容体アンタゴニストとの語はNK-2受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含する。

- 25 以下に、参考例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例

## 参考例 1

	(1) 化合物No. 3	10.0mg
	(2) 乳糖	60.0mg
5	(3) コーンスターチ	35.0mg
	(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

化合物No. 3 10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターチ35.0mgとの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0.03ml (ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3.0mg) を用いて顆粒化した後、40℃で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し、圧縮した。得られた素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

## 15 参考例 2

	(1) 化合物No. 3	10.0mg
	(2) 乳糖	70.0mg
	(3) コーンスターチ	50.0mg
	(4) 可溶性デンプン	7.0mg
20	(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

化合物No. 3 10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶性デンプンの水溶液0.07ml (可溶性デンプンとして7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターチ50.0mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

## 25 参考例 3

化合物No. 3	200mg
安息香酸ナトリウム	200mg

注射用蒸留水                      全量                      2 m l

化合物 N o . 3 および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

参考例 4

5                      塩化オキシブチニン                      2 0 0 m g  
                    安息香酸ナトリウム                      2 0 0 m g  
                    注射用蒸留水                      全量                      2 m l

塩化オキシブチニンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

参考例 5

10                      酒石酸トルテロジン                      2 0 0 m g  
                    安息香酸ナトリウム                      2 0 0 m g  
                    注射用蒸留水                      全量                      2 m l

酒石酸トルテロジンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

15                      参考例 6

                    塩酸(±) S R 4 8 9 6 8                      2 0 0 m g  
                    安息香酸ナトリウム                      2 0 0 m g  
                    注射用蒸留水                      全量                      2 m l

20                      塩酸(±) S R 4 8 9 6 8 および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

実施例 1

参考例 1 ~ 3 の何れかの製剤と参考例 4 の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

実施例 2

25                      参考例 1 ~ 3 の何れかの製剤と参考例 5 の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

実施例 3

参考例 1～3 の何れかの製剤と参考例 6 の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

#### 実施例 4

- 参考例 1～3 のいずれかの製剤と参考例 4 の製剤と参考例 6 の製剤をそれぞれ  
5 別々に投与して併用する。

#### 試験例 1

- 化合物 No. 3 と塩酸(±)SR 48968 の頻尿、尿失禁抑制作用に関する併用効果を、シクロフォスファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロフォスファミド 200 mg/kg または溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度 (0.3 ml/分) で膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量 (排尿誘発までに注入された生理食塩水量) を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与 10 分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表 1 に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物 No. 3 および塩酸(±)SR 48968 を併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

表 1. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対する  
タキニン NK-1 受容体アンタゴニストとタキニン NK-2 受容体アンタゴニストの併用効果

シクロフォスファミド投与の有無 (200 mg/kg, i.p.)	薬物, 静脈内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.69±0.23	-	-
+	溶媒	1.10±0.37	0.94±0.12	3.6±14.1
+	化合物 No.3 (0.3)	1.06±0.14	1.05±0.14	-0.28±5.3
+	SR48968 (10)	0.99±0.08	1.03±0.09	3.8±3.3
+	化合物 No.3 (0.3) +SR48968 (10)	1.02±0.14	1.62±0.28	55.0±10.1

値は 5～7 例の平均値±標準誤差を示す。

\* P<0.05 (対溶媒投与対照群, グネット検定)

薬物は溶媒 (N,N-dimethylacetamide-polyethylene glycol 400 (V/V, 1:1)) に溶解して静脈内投与した。データは平均±標準誤差で示した。

## 試験例 2

- 化合物 No. 3 と塩酸オキシブチニンの頻尿、尿失禁抑制作用に関する併用効果を、
- 5 シクロfosファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロfosファミド 200 mg/kg または溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度 (0.3 ml/分) で膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量 (排尿誘発までに注入された生理食塩水量) を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与 10 分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表 2 に示す。シクロfosファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物 No. 3 および塩酸オキシブチニンを併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

15

表 2. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対する  
タキキニン NK-1 受容体アンタゴニストと抗コリン剤塩化オキシブチニンの併用効果

シクロfosファミド投与の有無 (200 mg/kg, i.p.)	薬物, 静脈内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.58±0.27	-	-
+	溶媒	0.60±0.07	0.56±0.08	-0.7±14.2
+	化合物 No.3 (0.3)	0.66±0.08	0.80±0.09	28.6±12.4
+	塩化オキシブチニン (1)	0.76±0.13	0.78±0.12	6.9±12.4
+	化合物 No.3 (0.3) + 塩化オキシブチニン (1)	0.66±0.12	1.40±0.22	198.7±112.2 *

値は 5~7 例の平均値±標準誤差を示す。

\* P<0.05 (対溶媒投与対照群, ダネット検定)

薬物は溶媒 (N,N-dimethylacetamide-polyethylene glycol 400 (V/V, 1:1)) に溶解して静脈内投与した。データは平均±標準誤差で示した。

## 産業上の利用可能性

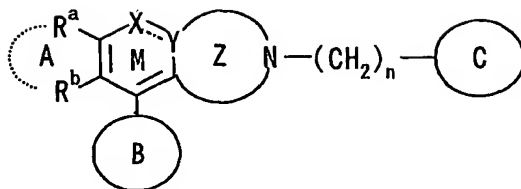
・NK-1受容体アンタゴニスト（特に、化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ）と抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせる使用することにより、

- 5   （１）頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮でき、  
      （２）抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、
- 10   （３）各薬剤が有する副作用を軽減することができる。

本出願は、日本で出願された特願2000-391013を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y<$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  または  $-CS-N<$  を有する複素環；  
 $R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；  
 A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少  
 10 なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；  
 C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；  
 Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
 $n$  は1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロ  
 ドラッグとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせる医薬。
- 15 2. 化合物(I)が①(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,12-ジオキソ-5-フェニル[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン、②(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,12-ジ  
 20 オキソ-[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン、③(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアソシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン、④(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサ



ヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、⑤(9R)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンまたは⑥(9R)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンである請求の範囲1記載の医薬。

3. 化合物(I)が(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンである請求の範囲1記載の医薬。

4. NK-2受容体アンタゴニストがピペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドール誘導体、キノリン誘導体、ピロロピリミジン誘導体またはプソイドペプチド誘導体である請求の範囲1記載の医薬。

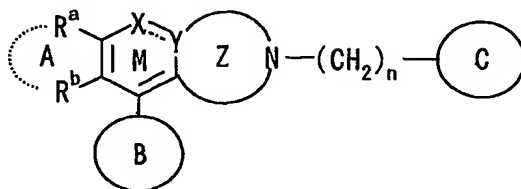
5. GR94800、GR159897、MEN10627、MEN11420 (nepadutant)、SR144190、SR48968 (saredutant)、GR149861、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、RPR-106145、SB-414240、ZM-253270、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-2291)、MEN10376、S16474、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376またはその塩である請求の範囲1記載の医薬。

6. 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求の範囲1記載の医薬。

7. NK-1 受容体アンタゴニストとNK-2 受容体アンタゴニストと抗コリン剤とを組み合わせる医療。

8. NK-1 受容体アンタゴニストとNK-2 受容体アンタゴニストとを組み合わせる頻尿、尿失禁予防・治療剤。

5 9. 哺乳動物に対して、式



〔式中、M環は、部分構造  $\text{—X—Y—}$  として  $\text{—N=C—}$ ,  $\text{—CO—N—}$  または  $\text{—CS—N—}$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

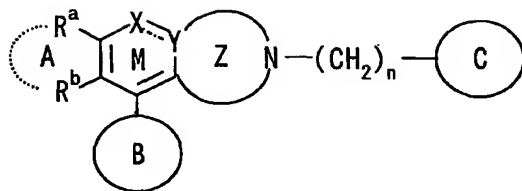
A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

15  $n$  は 1 ないし 6 の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とNK-2 受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせる投与することを特徴とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法。

20 10. 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、M環は、部分構造  $\text{—X—Y—}$  として  $\text{—N=C—}$ ,  $\text{—CO—N—}$  または  $\text{—CS—N—}$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

nは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストの使用。

11. (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリ

ジンと抗コリン剤とを組み合わせる医療。

12. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミペリン、塩化トロスピウムまたはその塩である請求の範囲7または11記載の医薬。

13. 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求の範囲11記載の医薬。

14. 哺乳動物に対して、(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]

[1, 7] ナフチリジンの有効量と抗コリン剤の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法。

- 5 15. 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7] ナフチリジンと抗コリン剤の使用。
- 10

16. 請求の範囲1記載の医薬、および当該医薬を頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11231

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/551, 31/221, 31/4468, A61P11/00, 29/00, 19/02, 11/14, 1/00, 1/08, 25/24, 25/22, 25/18, 43/00

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/551, 31/221, 31/4468, A61P11/00, 29/00, 19/02, 11/14, 1/00, 1/08, 25/24, 25/22, 25/18, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FOULON D. M. et al., NK1 and NK2 receptors mediate tachykinin and resiniferatoxin-induced bronchospasm in guinea pigs, Am. Rev. Respir. Dis., 1993, Vol.148, No.4 Pt.1, pages 915 to 921	1-8,10-13, 15,16
Y	MAGGI C. A. et al., Tachykinin receptors and airway pathophysiology, Eur. Respir. J., 1993, Vol.6, No.5, pages 735 to 742	1-8,10-13, 15,16
Y	EP, 733632, A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 25 September, 1996 (25.09.96), & US 5786352 A & JP 9-263585 A & JP 9-263587 A & JP 10-109989 A	1-8,10-13, 15,16
Y	JP, 11-322748, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 24 November, 1999 (24.11.99), (Family: none)	1-8,10-13 15,16
Y	JP, 11-43489, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 February, 1999 (16.02.99), (Family: none)	1-8,10-13, 15,16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March, 2002 (19.03.02)

Date of mailing of the international search report

09 April, 2002 (09.04.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11231

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DOI T. et al., Effects of TAK-637, a tachykinin receptor antagonist, on lower urinary tract function in the guinea pig, Eur. J. Pharmacol., 1999, Vol.383, No.3, pages 297 to 303	1-8,10-13, 15,16
Y	DOI T. et al., Effects of TAK-637, a tachykinin receptor antagonist, on the micturition reflex in guinea pigs, Eur. J. Pharmacol., 2000, Vol.385, No.3, pages 241 to 246	1-8,10-13, 15,16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11231

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
(See extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11231

Continuation of Box No. I of Continuation of first sheet (1)

The inventions as set forth in claims 9 and 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a),(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No. II of Continuation of first sheet (1)

Observations where unity of invention is lacking (Continuation)

Independent claims in the present application are summarized as follows.

The invention as set forth in claim 1 in the present application relates to a "drug for unspecified use" which comprises a combination of "a compound, its salt or a prodrug thereof", i.e., a specific compound represented by the formula given therein with "an NK-2 receptor antagonist".

The invention as set forth in claim 7 in the present application relates to a "drug for unspecified use" which comprises a combination of "an NK-1 receptor antagonist", the structure of which is not specified, with "an NK-2 receptor antagonist" further combined with a cholinolytic.

The invention as set forth in claim 8 in the present application relates to a preparation for restricted use (i.e., preventives for urinary frequency, urinary incontinence, etc.) which comprises a combination of "an NK-1 receptor antagonist", the structure of which is not specified, with "an NK-2 receptor antagonist".

Although the subject of the invention as set forth in claim 10 in the present application resides in urinary frequency and urinary incontinence, it is not restricted thereto but relates to the use of "a compound (I), its salt or a prodrug thereof", which is a specific compound represented by the formula given therein, with "an NK-2 receptor antagonist" for producing preventives and remedies for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, pain, cough, irritable bowel syndrome, vomiting, depression, anxiety, manic-depression or schizophrenia.

The invention as set forth in claim 11 in the present application relates to a "drug for unspecified use" which comprises a combination of a single specific compound "(9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-6,7,8,9,10,11-hexahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-6,13-dioxo-13H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthyridine" described therein with a cholinolytic.

Although the subject of the invention as set forth in claim 15 in the present application resides in urinary frequency and urinary incontinence, it is not restricted thereto but relates to the use of a single specific compound "(9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-6,7,8,9,10,11-hexahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-6,13-dioxo-13H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthyridine" described therein with a cholinolytic for producing preventives and remedies for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, pain, cough, irritable bowel syndrome, vomiting, depression, anxiety, manic-depression or schizophrenia.

The invention as set forth in claim 16 in the present application relates to a commercial package containing the above-described drug and a "document" indicating that it is usable or to be used in preventing and treating asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, pain, cough, irritable bowel syndrome, vomiting, depression, anxiety, manic-depression or schizophrenia, in addition to urinary frequency and urinary incontinence.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11231

Based on the statement in the description of the present application, it is understood that the specific compound "(9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-6,7,8,9,10,11-hexahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-6,13-dioxo-13H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthyridine" as described above is involved in the scope of the above-described compound (I). It is also understood that the compound (I) belongs to the category of "NK-1 receptor antagonist".

As stated in the document presented in "C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT" in this international search report, it had been publicly known prior to the priority date of the present application that compounds serving both as an NK-1 receptor antagonist and an NK-2 receptor antagonist are usable in preventing and treating asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, pain, cough, digestive diseases, vomiting, neurodegenerative diseases, depression, in addition to vesical function disorders including urinary frequency and urinary incontinence.

Also, it had been publicly known prior to the priority date of the present application that the simultaneous administration of an NK-1 receptor antagonist and an NK-2 receptor antagonist exerts a synergistic effect on bronchoconstriction.

Considering these prior arts, the inventions of the present application may be roughly classified as follows.

- (1) Provision of drugs by combining an NK-1 receptor antagonist having a specific structure with an NK-2 receptor antagonist.
- (2) Provision of drugs by combining an NK-1 receptor antagonist having a specific structure with a cholinolytic.
- (3) Provision of drugs by combining an unspecified NK-1 receptor with an NK-2 receptor antagonist combined with a cholinolytic.
- (4) Provision of specific medicinal use ( i.e., preventives for urinary frequency and urinary incontinence) of a combination of an unspecified NK-1 receptor with an NK-2 receptor antagonist optionally combined with a cholinolytic.

Although these groups of inventions each aims at establishing a synergistic effect, means for establishing the purpose or the subjects of the purpose are not identical with each other.

Such being the case, these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. It is publicly known to use in preventing and treating vomiting, neurodegenerative diseases, etc.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/06, 31/551, 31/221, 31/4468, A61P11/00, 29/00, 19/02, 11/14, 1/00, 1/08, 25/24, 25/22, 25/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K45/06, 31/551, 31/221, 31/4468, A61P11/00, 29/00, 19/02, 11/14, 1/00, 1/08, 25/24, 25/22, 25/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	FOULON D. M. et al, NK1 and NK2 receptors mediate tachykinin and resiniferatoxin-induced bronchospasm in guinea pigs, Am. Rev. Respir. Dis., 1993, Vol.148, No.4 Pt.1, pages 915 to 921	1-8, 10-13, 15, 16
Y	MAGGI C. A. et al, Tachykinin receptors and airway pathophysiology, Eur. Respir. J., 1993, Vol.6, No.5, pages 735 to 742	1-8, 10-13, 15, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.03.02

国際調査報告の発送日

09.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) : 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 733632 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 1996. 09. 25 & US 5786352 A & JP 9-263585 A JP 9-263587 A & JP. 10-109989 A	1-8, 10-13, 15, 16
Y	JP 11-322748 A (武田薬品工業株式会社) 1999. 11. 24 (ファミリーなし)	1-8, 10-13, 15, 16
Y	JP 11-43489 A (武田薬品工業株式会社) 1999. 02. 16 (ファミリーなし)	1-8, 10-13, 15, 16
Y	DOI T. et al, Effects of TAK-637, a tachykinin receptor antagonist, on lower urinary tract function in the guinea pig, Eur. J. Pharmacol., 1999, Vol. 383, No. 3, pages 297 to 303	1-8, 10-13, 15, 16
Y	DOI T. et al, Effects of TAK-637, a tachykinin receptor anta gonist, on the micturition reflex in guinea pigs, Eur. J. Ph armacol., 2000, Vol. 385, No. 3, pages 241 to 246	1-8, 10-13, 15, 16

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(1)) (1998年7月)

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 の続き

本願の独立形式で記載された請求の範囲についてまとめると以下の通りである。

本願の請求の範囲1記載の発明は、そこに記載された式で表される特定の化合物である「化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ」と、「NK-2受容体アンタゴニスト」とを組み合わせる、「用途非特定の医薬」に関するものである。

本願の請求の範囲7記載の発明は、構造が何ら特定されない「NK-1受容体アンタゴニスト」と「NK-2受容体アンタゴニスト」とさらに「抗コリン剤」とを組み合わせる、「用途非特定の医薬」に関するものである。

本願の請求の範囲8記載の発明は、構造が何ら特定されない「NK-1受容体アンタゴニスト」と「NK-2受容体アンタゴニスト」とを組み合わせる、「頻尿、尿失禁予防剤等」という、限定された医薬用途に供されるものを意図した製剤に関するものである。

本願の請求の範囲10記載の発明は、頻尿、尿失禁も対象とするものであるが、これらに限定されず、他に喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するために、そこに記載された式で表される特定の化合物である「化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ」と「NK-2受容体アンタゴニスト」との使用に関するものである。

本願の請求の範囲11記載の発明は、そこに記載された「(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン」という唯一の特定化合物と、「抗コリン剤」とを組み合わせる、「用途非特定の医薬」に関するものである。

本願の請求の範囲15記載の発明は、頻尿、尿失禁も対象とするものであるが、これらに限定されず、他に喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するために、そこに記載された「(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン」という唯一の特定化合物と「抗コリン剤」との使用に関するものである。

本願の請求の範囲16記載の発明は、請求の範囲1記載の上記医薬と、頻尿、尿失禁の他に、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療に使用し得るかまたは使用するべきであることを記載した「書類」を含む商業用パッケージに関するものである。

本願明細書の記載から、上記特定化合物「(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン」は、上記化合物(I)に包含されるものと認められ、そして、化合物(I)は「NK-1受容体アンタゴニスト」に属するものであると認められる。

ところで、当該国際調査報告の「C. 関連すると認められる文献」に示した文献において記載されるとおり、本願優先日前においてすでに、NK-1受容体アンタゴニストかつNK-2受容体アンタゴニストの両機能を備えた化合物が、膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患の他にも、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、変形性関節炎、疼痛、咳、消化器疾患、嘔吐及び神経変性性疾患等の予防・治療に使用し得ることは公知である。

(次ページに続く)

また、気管支収縮に対してであれば、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストの同時投与が相乗効果をもたらすことも、本願優先日前において公知である。

このような先行技術をふまえれば、本願における発明とは、以下に大別される。

- (1) 特定の構造を有するNK-1受容体アンタゴニストに対して、NK-2受容体アンタゴニストを組み合わせることによる医薬の提供。
- (2) 特定の構造を有するNK-1受容体アンタゴニストに対して、抗コリン剤を組み合わせることによる医薬の提供。
- (3) 特定されないNK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとの組み合わせに対して、抗コリン剤を組み合わせることによる医薬の提供。
- (4) 特定されないNK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとの組み合わせであって、抗コリン剤の存在を必須としないものをもっての、頻尿、尿失禁予防剤という特定医薬用途の提供。

これらはいずれも相乗効果を達成しようとするものではあるが、当該目的を達成するための手段又は当該目的の達成の対象が一様でない。

したがって、これら発明同士は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。吐及び神経変性性疾患等の予防・治療に使用し得ることは公知である。